

DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

Mestrado Integrado em Medicina 2016/2017

**Importância do fenótipo e fatores
prognósticos na abordagem terapêutica
dos pólipos colorretais**

Diana Sofia do Vale Carvalho

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Orientador: Doutor Ricardo Jorge Marcos Pinto

Coorientador: Dr. Luís Maia

Porto, Maio de 2017

Importância do fenótipo e fatores prognósticos na abordagem terapêutica dos pólipos colorretais

Diana Sofia do Vale Carvalho¹

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador: Doutor Ricardo Jorge Marcos Pinto²

Coorientador: Dr. Luís Maia³

¹ Aluna de Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

² Professor Auxiliar Convidado do ICBAS-UP

Assistente Hospitalar do Centro Hospitalar do Porto

³ Interno de Formação Específica em Gastrenterologia no Centro Hospitalar do Porto

Agradecimentos

Ao meu orientador, Doutor Ricardo Jorge Marcos Pinto, pelo profissionalismo, apoio e orientação prestada na elaboração deste trabalho.

Ao meu coorientador, Dr. Luís Maia, por também ter aceite fazer parte deste projeto e por me ter auxiliado em todas as dúvidas que foram aparecendo no decorrer deste trabalho.

Aos meus pais, por terem possibilitado que este curso e esta tese se proporcionassem, e por terem sido sempre o meu melhor exemplo de dedicação e trabalho.

Às minhas irmãs, pela força e incentivo permanentes, e por sempre terem sido o meu porto de abrigo.

Ao João, pela sua presença e pela paciência inesgotável.

Índice

Índice de Figuras	5
Índice de Gráficos	5
Índice de Tabelas	5
Resumo	6
Introdução	6
Objetivos	6
Metodologia.....	6
Resultados	6
Conclusão	7
Palavras-chave	7
<i>Abstract</i>	8
<i>Introduction</i>	8
<i>Objectives</i>	8
<i>Methodology</i>	8
Results	8
<i>Conclusion</i>	9
Keywords	9
Introdução.....	10
Material e Métodos	12
Variáveis clinicopatológicas.....	12
Análise Estatística	14
Revisão ética.....	14
Resultados.....	15
Caraterísticas dos doentes.....	15
Caraterísticas dos pólipos	15
Discussão	20
Bibliografia	30

Índice de Figuras

Figura 1 – Adaptado de: Endoscopic Classification Review Group, “Update on the *Paris* Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract,” *Endoscopy*, pp. 570–8, 2005.

Figura 2 – Abordagem terapêutica e eventos adversos dos pólipos em estudo.

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Frequência de dimensões dos pólipos malignos.

Gráfico 2 – Relação entre características da margem de resseção e a ocorrência de eventos adversos.

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Características sumarizadas dos doentes incluídos no estudo.

Resumo

Introdução

Os programas de rastreio do cancro colorretal têm levado ao diagnóstico destas neoplasias num estadio mais precoce, nomeadamente sob a forma de pólipos malignos. Certas características morfo-histológicas dos pólipos malignos permitem que sejam tratados apropriadamente apenas com terapêutica endoscópica. Contudo, alguns preditores de mau prognóstico podem determinar a necessidade de tratamento cirúrgico.

Objetivos

Correlacionar o fenótipo e fatores prognósticos dos pólipos malignos colorretais diagnosticados entre os anos de 2010 e 2013 no HGSA-CHUP com a abordagem terapêutica adotada.

Metodologia

Análise retrospectiva de 15 doentes com pólipos malignos colorretais removidos endoscopicamente num período de 4 anos. Foram considerados fatores de mau prognóstico: (1) margem de ressecção inferior a 1 mm, (2) excisão fragmentada do pólipo, (3) margens não avaliáveis, (4) presença de invasão linfovascular ou (5) má diferenciação histológica. Recorrência tumoral (local/distância), tumor residual ou metastização ganglionar foram considerados como ocorrências adversas.

Resultados

Sete pólipos apresentavam critérios de alto risco (46,7%), contudo, nenhum deles apresentava má diferenciação histológica. Surgiram ocorrências adversas em 2 dos 7 doentes (28,6%) que apresentavam fatores de mau prognóstico. Apesar destes doentes apresentarem características da margem de ressecção com indicação para intervenção cirúrgica, não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre a margem de ressecção e a ocorrência de eventos adversos. Não se verificaram eventos adversos em pólipos de baixo risco tratados apenas endoscopicamente.

Conclusão

Pólipos malignos de alto risco devem ser sujeitos a tratamento cirúrgico, sendo a margem de ressecção provavelmente um fator prognóstico de elevado impacto, à semelhança do que é indiciado por outros estudos. A ressecção endoscópica parece ser uma terapêutica curativa em pólipos malignos de baixo risco. Estudos mais alargados devem ser realizados no sentido de definir fatores prognósticos mais restritos, de modo a serem evitadas intervenções cirúrgicas desnecessárias.

Palavras-chave

Pólipo malignos, Polipectomia, Margem de ressecção, Invasão linfovascular, Diferenciação histológica, Classificação de *Paris*, Classificação de *Haggitt*, Classificação de *Kikuchi*.

Abstract

Introduction

Colorectal cancer screening programs have led to the diagnosis of these neoplasms at an earlier stage, particularly in the form of malignant polyps. Certain morpho-histological features of malignant polyps allow them to be treated properly with endoscopic therapy alone. However, some predictors of poor prognosis may determine the need for surgical treatment.

Objectives

To correlate the phenotype and prognostic factors of colorectal malignant polyps diagnosed between 2010 and 2013 in the HGSA-CHUP with the therapeutic approach adopted.

Methodology

Retrospective analysis of 15 patients with colorectal malignant polyps removed endoscopically over a 4-year period. The following factors were considered to be of poor prognosis: (1) margin of resection less than 1 mm, (2) piecemeal excision of the polyp, (3) margins not evaluable, (4) presence of lymphovascular invasion or (5) poor histological differentiation. Tumor recurrence (local / distance), residual tumor or lymph node metastases were considered adverse events.

Results

Seven polyps had high risk criteria (46.7%), however, none of them presented poor histological differentiation. Adverse events occurred in 2 of the 7 patients (28.6%) who had poor prognostic factors. Although these patients presented resection margin characteristics with indication for surgical intervention, there was no statistically significant association between the resection margin and the occurrence of adverse events. There were no adverse events in low-risk polyps treated endoscopically.

Conclusion

High-risk malignant polyps should be submitted to surgical treatment, and the margin of resection is probably a prognostic factor with high impact, which is similar to other studies. Endoscopic resection seems to be a curative therapy in low-risk malignant polyps. More extensive studies should be carried out in order to define more limited prognostic factors and to avoid unnecessary surgical interventions.

Keywords

Malignant polyps, Polypectomy, Resection margin, Lymphovascular invasion, Histological differentiation, Paris classification, *Haggitt* classification, Kikuchi classification.

Introdução

O cancro colorretal é a terceira neoplasia mais frequente a nível mundial ¹, ocupando, em Portugal, o segundo lugar em termos de incidência e mortalidade dos tumores malignos ². Dado que a grande maioria dos casos de cancro colorretal (95%) tem origem numa lesão precursora, o adenoma, a exérese de pólipos adenomatosos reduz a incidência de cancro colorretal em 76 a 90% dos casos ³.

Os pólipos malignos são definidos pela presença de um foco de carcinoma num adenoma, que invade a submucosa através da *muscularis mucosae*. Estes tumores são classificados como T1, e correspondem ao estadio 1 do sistema de classificação TNM ⁴. Estes pólipos apresentam um risco considerável de metastização devido à presença de vasos linfáticos na submucosa, ao contrário do que ocorre na mucosa do cólon ⁵.

A prevalência dos pólipos malignos varia entre 0,2 e 11%, de entre os pólipos removidos por via endoscópica, verificando-se uma tendência para o aumento deste valor, devido aos programas de rastreio ⁴. Como consequência destes programas, 71% das neoplasias malignas do cólon são detetadas numa fase precoce da sua evolução, sendo 10% diagnosticadas sob a forma de pólipos malignos ⁶.

Ao exame endoscópico, determinadas características dos pólipos podem prever o risco de malignidade, nomeadamente no que concerne ao seu tamanho, localização, morfologia e padrão de superfície das criptas (*pit pattern*) ⁷. Os pólipos com mais de 25 mm, que estão presentes ao nível do cólon proximal, ou que apresentam padrão irregular, ulceração ou pedículo alargado, apresentam um maior risco de malignidade. O padrão das criptas, observado com manipulação ótica (ex.: narrow band imaging) ou após utilização de corante (ex.: índigo carmim), é um potencial preditor da histologia da lesão, e pode ser avaliado pela classificação de *Kudo*. Esta apresenta 5 tipos, sendo o tipo V aquele que possui risco mais elevado de invasão da submucosa. Por sua vez, pode ser subdividido em tipo Vi, onde as criptas apresentam um arranjo irregular, e em tipo Vn, aquele cujo potencial maligno é superior, visto que há uma diminuição ou ausência das criptas, substituídas por material amorfo (padrão não-estrutural) ^{8 9 10 11 12 13}.

O padrão morfo-histológico dos pólipos permite estabelecer fatores prognósticos, designadamente a margem de ressecção, a invasão linfovascular, o grau de diferenciação histológica e a profundidade de invasão. Estes fatores têm um papel fulcral na avaliação do risco de doença residual, que ocorre, predominantemente, ao nível da parede colorretal e dos gânglios linfáticos regionais ⁷. No entanto, estudos mais recentes

demonstraram que a excisão endoscópica incompleta do pólipo e a invasão linfovascular são os fatores prognósticos mais relevantes para a ocorrência de eventos adversos, nomeadamente doença residual, doença recorrente ou morte ¹⁴.

A ressecção endoscópica não permite o estadiamento completo dos pólipos uma vez que a ressecção não contempla todas as camadas do cólon e não são retirados gânglios linfáticos conjuntamente com a peça de excisão ¹⁵. Por esse motivo, a abordagem terapêutica a adotar subsequentemente à ressecção endoscópica está dependente não do estadiamento, mas do risco de doença residual. Assim, opta-se pela ressecção cirúrgica nos casos em que há elevado risco de doença residual, ou pela vigilância clínica, quando há baixo risco. No entanto, quando se opta pela via cirúrgica, é importante ter em consideração a presença de comorbilidades, bem como o local da lesão ⁷. Dado que um número significativo de doentes não apresenta doença residual no espécime cirúrgico e que o tratamento cirúrgico não está isento de riscos de morbimortalidade, podemos estar, atualmente, perante um eventual sobretratamento destes doentes.

Dado que a evidência clínica relativa aos pólipos malignos colorretais é escassa e baseada maioritariamente em estudos retrospectivos, torna-se relevante a realização de novos projetos de investigação que permitam uma melhor clarificação do tema.

O presente estudo tem como objetivo correlacionar o fenótipo e fatores prognósticos dos pólipos malignos colorretais, diagnosticados entre os anos de 2010 e 2013 no HGSA-CHUP, com a abordagem terapêutica adotada. Adicionalmente, também avaliará a adequação da intervenção efetuada, tendo por base o conhecimento científico atual.

Material e Métodos

Variáveis clinicopatológicas

No presente estudo realizou-se uma análise retrospectiva de 15 doentes com pólipos malignos colorretais removidos por via endoscópica no HGSA – CHUP, num período de quatro anos (2010 a 2013). Estes foram selecionados a partir de um conjunto de 36 doentes, que apresentavam pólipos adenomatosos com risco aumentado de malignidade, removidos no mesmo período. Assim, não foram incluídos 21 doentes no estudo, após a aplicação dos seguintes critérios de exclusão: (1) pólipos que apenas apresentavam displasia de alto grau; (2) doentes aos quais se procedeu à excisão cirúrgica dos pólipos malignos, sem que tivesse havido remoção endoscópica prévia; (3) casos em que houve dados insuficientes que impossibilitavam a obtenção de conclusões no estudo. Os dados relativos aos doentes foram obtidos pela análise dos processos clínicos, bem como dos exames complementares de diagnóstico e relatórios anatomopatológicos.

As variáveis que são contempladas neste estudo são variáveis demográficas, endoscópicas e patológicas.

As variáveis demográficas analisadas foram o sexo e a idade.

Relativamente às variáveis endoscópicas, estas compreendiam a localização e a morfologia do pólipo, bem como a técnica de polipectomia utilizada.

Os métodos terapêuticos endoscópicos utilizados foram a ressecção com ansa diatérmica ou a mucosectomia. Em ambos os casos, a tatuagem da lesão é essencial, permitindo, assim, o seguimento da mesma.⁷ A tatuagem da lesão, que pode ser realizada com uma suspensão de partículas de carbono, permite o seu futuro seguimento, por colonoscopia ou cirurgia, e deve ser realizada em todos os segmentos colorretais, excetuando o cego e reto distal. Nas lesões com potencial cirúrgico, a tatuagem deve ser feita em três ou quatro pontos, distais ao local da lesão. Nos restantes pólipos excisados, que apenas serão sujeitos a vigilância endoscópica, a tatuagem deve ser realizada sobre ou adjacente à área da lesão, desde que o pólipo apresente mais de 1 cm de diâmetro^{7 16}.

A ressecção com ansa diatérmica é a técnica endoscópica mais utilizada na abordagem dos pólipos, dado que a maioria das lesões tem uma morfologia polipoide. No caso de a histologia e margens de excisão serem favoráveis, esta técnica pode ser curativa. Ainda

que os pólipos sésseis possam ser tratados com sucesso através desta técnica, a mucosectomia é o procedimento mais utilizado na abordagem dessas lesões.⁷

A mucosectomia permite um plano de ressecção mais profundo, em comparação com a polipectomia por ansa diatérmica, o que é conseguido à custa da injeção de uma solução ao nível da base da lesão, permitindo a elevação da mesma. Esta técnica permite que lesões sésseis, planas e deprimidas possam ser removidas em bloco, quando apresentam dimensões inferiores a 20 mm. Relativamente ao tipo de solução a utilizar, a solução salina ainda é usada amplamente, embora fluídos mais viscosos como colóide, glicerol e ácido hialurónico permitam que a elevação da lesão seja mais sustentada no tempo.⁷

A utilização de cromoendoscopia ou de imagem de banda estreita (*narrow band imaging*) pode auxiliar na caracterização endoscópica dos pólipos. A cromoendoscopia utiliza corantes especiais que favorecem o contraste entre tecidos normais e aqueles com alterações, enquanto a imagem de banda estreita usa comprimentos de onda específicos para facilitar a visualização da superfície da mucosa e dos vasos associados^{7,17}.

A morfologia do pólipo deve ser classificada através da Classificação de *Paris*, que subdivide os pólipos em três tipos principais: polipóides, não polipóides ou planos e escavados ou ulcerados¹⁸, tal como se encontra explicitado na figura 1.

Tipo Polipóide	<ul style="list-style-type: none"> •Pediculado (0-Ip) •Séssil (0-Is)
Tipo Plano/não Polipóide	<ul style="list-style-type: none"> •Plano ou ligeiramente elevado (0-IIa) •Completamente plano (0-IIb) •Ligeiramente deprimido, mas não ulcerado (0-IIc)
Lesões Superficiais ulceradas ou escavadas	<ul style="list-style-type: none"> •Não visualizado no cólon

Figura 1 - Adaptado de: *Endoscopic Classification Review Group*, "Update on the *Paris* Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract," *Endoscopy*, pp. 570–8, 2005.

As variáveis patológicas incluíam o tamanho do pólipo, o grau de diferenciação (bem, moderadamente e mal diferenciado), a presença ou não de invasão linfovascular, bem como as características da margem de ressecção (presença ou não de invasão e, em caso negativo, qual a margem mínima livre de carcinoma).

A excisão endoscópica foi considerada completa e suficiente quando a (1) remoção do pólipo ocorreu de modo não fragmentado, (2) com margens de ressecção superiores a 1 mm, (3) associado à ausência de invasão linfovascular e com (4) boa a moderada diferenciação histológica. Contrariamente, a ressecção foi classificada como

incompleta nos casos em que a (1) margem era indefinida (como na excisão fragmentada) ou quando (2) ocorria invasão da mesma pelo tumor ⁷¹⁴.

Foram considerados fatores de mau prognóstico uma (1) margem de ressecção inferior a 1 mm, (2) excisão fragmentada do pólipo ou (3) margens não avaliáveis, (4) a presença de invasão linfovascular, bem como a (5) má diferenciação histológica ⁷. A profundidade de invasão, que é um dos fatores que pode indiciar prognóstico adverso, não foi possível avaliar em todos os doentes, por ausência de dados disponíveis. Contudo, tal variável foi incluída no estudo, nos casos em que foi possível a sua aferição.

O sistema de classificação de *Haggitt* permite estadiar a profundidade de invasão neoplásica dos pólipos em quatro níveis: o nível 1 corresponde a invasão da submucosa limitada à cabeça do pólipo, o nível 2 é relativo a uma invasão até ao colo do pólipo, o nível 3 define-se pela invasão de qualquer porção do pedículo e, por fim, o nível 4 corresponde à invasão além do pedículo, mas sob a *muscularis propria* ¹⁹.

A classificação dos pólipos malignos em alto e baixo risco, tendo por base critérios histológicos, tem como objetivo avaliar o risco de falência da terapêutica endoscópica. Como eventos adversos, que determinaram a falência da terapêutica endoscópica, foram considerados a presença de tumor residual ou metastização ganglionar na peça cirúrgica, assim como a recorrência tumoral (local e/ou à distância).

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada por meio da ferramenta informática SPSS, e utilizando o teste exacto de *Fisher*. Valores $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Revisão ética

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a saúde do Centro Hospitalar do Porto.

Resultados

Caraterísticas dos doentes

No que concerne à caraterização da população em estudo, esta consistiu em 15 doentes, 9 dos quais do sexo masculino (60%) e 6 do sexo feminino (40%). A idade média dos doentes à data do diagnóstico era de $71,9 \pm 7,9$ anos, tendo por idades mínima e máxima 59 e 84 anos, respetivamente. Foram submetidos a tratamento cirúrgico 5 doentes (33,3%), sendo a idade média dos mesmos de 69,6 anos. As características dos doentes, bem como dos pólipos malignos, incluídos no estudo estão sumarizadas na tabela 1.

Caraterísticas dos pólipos

Treze dos pólipos eram pediculados (86,7%) e 2 tinham morfologia séssil (13,3%). A dimensão média dos pólipos foi de $28,3 \pm 12,2$ mm. A remoção dos pólipos foi feita em bloco em 13 casos (86,7%) e de modo fragmentado em 2 casos (13,3%). Relativamente à localização, 13 estavam localizados no colón sigmóide (86,7%), 1 no reto (6,7%) e 1 no cego (6,7%). Todas as resseções cirúrgicas (5) realizadas consistiram em sigmoidectomias, visto que os pólipos em localizações distintas do cólon sigmóide não foram intervencionados secundariamente.

O tamanho dos pólipos é um dos fatores que pode predizer o seu potencial de malignidade. No presente estudo, verificou-se que 9 pólipos (60%) apresentavam dimensão superior a 20 mm, enquanto 7 destes (46,7%) eram superiores a 25 mm. A dimensão mínima e máxima dos pólipos malignos abordados foi de 10 e 50 mm, respetivamente. A frequência das dimensões dos pólipos do estudo está esquematizada no gráfico 1.

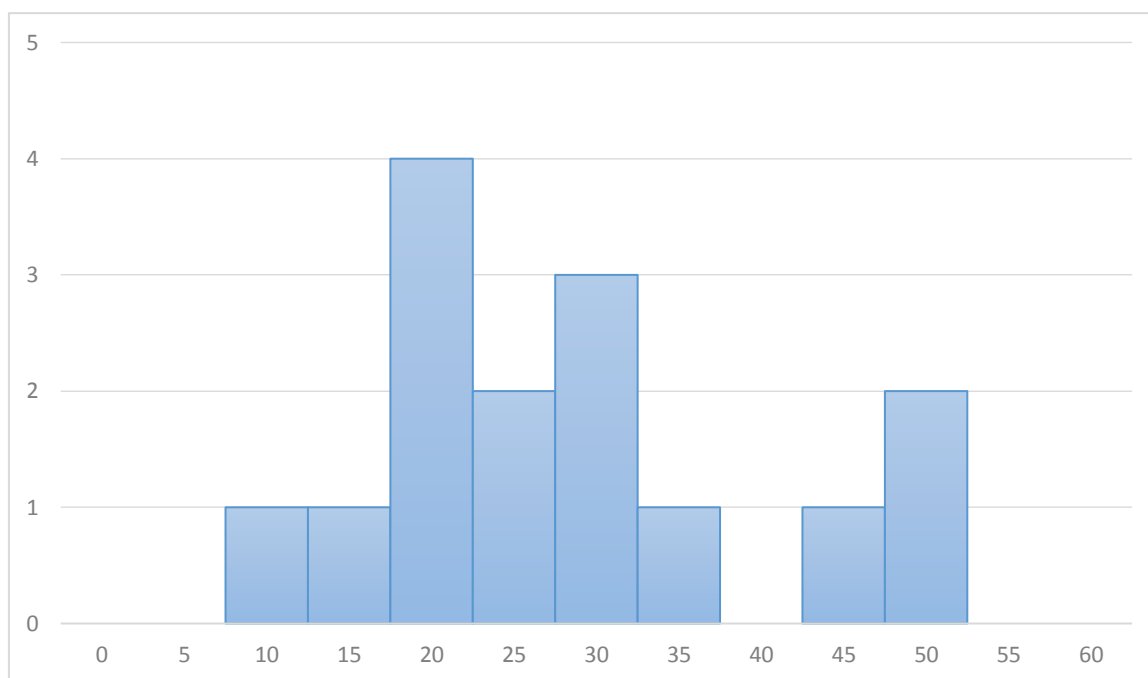


Gráfico 1 – Frequência de dimensões dos pólipos malignos

Sete (46,7%) dos pólipos apresentavam critérios de alto risco, 4 (57,1%) por apresentarem margem de ressecção inferior a 1 mm ou invasão da mesma, 2 (28,6%) por terem sido removidos de modo fragmentado, e 1 (14,3%) por apresentar margens não avaliáveis associadas à presença de invasão linfovascular.

Um dos pólipos sésseis foi removido de modo fragmentado, tendo sido o doente submetido a ressecção cirúrgica, contudo, a peça cirúrgica não apresentava evidências de doença residual. A ressecção fragmentada também ocorreu após a remoção de um pólipo pediculado. No entanto, o doente recusou a excisão cirúrgica proposta, não se tendo verificado evidência de recidiva endoscópica ao fim de 4 anos de seguimento.

Num segundo doente, apesar de apresentar um pólipo séssil, por não apresentar fatores de mau prognóstico, optou-se pelo tratamento conservador, não se tendo verificado recidiva da doença ao fim de 5 anos de seguimento.

Apenas um doente (6,7%) apresentava invasão linfovascular, tendo simultaneamente margens não avaliáveis. No entanto, após ressecção segmentar, não se verificou evidência de neoplasia na peça cirúrgica, não tendo ocorrido outros eventos adversos relacionados com o pólipo maligno no período de 27 meses de follow-up.

Quatro doentes (26,7%) apresentavam margens de ressecção inferiores a 1 mm, havendo, inclusivamente, um doente com invasão da margem. Dois desses doentes foram submetidos a ressecção segmentar, não havendo evidência de neoplasia no espécime cirúrgico. Num dos doentes, que apresentava invasão da margem de ressecção,

verificou-se o desenvolvimento de ocorrências adversas, já que apresentava lesão residual na peça cirúrgica (figura 2), bem como doença metastática ganglionar regional (T2N1M0). Um quarto doente, que apresentava margem de resseção inferior a 1 mm, recusou a intervenção cirúrgica proposta, tendo desenvolvido eventos adversos após 19 meses de follow-up (figura 2), com recorrência tumoral a nível loco-regional (pT4a N1b M0). Os doentes que apresentaram tais resultados adversos, também possuíam uma classificação de *Haggitt* nível 4. A classificação de *Haggitt*, que avalia a profundidade de invasão dos pólipos pediculados, apenas foi aplicada pelo anatomopatologista em 5 doentes, 2 (40%) dos quais classificados com o nível 4.

O tempo médio de *follow-up* dos doentes foi de $33,9 \pm 16,4$ meses, sendo os tempos mínimo e máximo de seguimento de 0 e 63 meses, respetivamente. Os intervalos de tempo em que foi feito o seguimento endoscópico foram díspares entre os doentes, devido ao abandono das consultas por parte de alguns doentes, e também por eventuais incompatibilidades dos serviços hospitalares. Especificamente, em relação ao doente que apresentou recorrência tumoral a nível loco-regional (pT4a N1b M0), a primeira vigilância endoscópica pós-polipectomia foi realizada ao fim de 19 meses, momento em que foi diagnosticada a recorrência tumoral.

Relativamente aos 7 doentes que apresentavam características de margem com indicação para intervenção cirúrgica, seja por esta se encontrar fragmentada, por não ser avaliável ou por ter margem de resseção inferior a 1 mm, verificou-se que 2 deles apresentaram eventos adversos (gráfico 2). No entanto, não se verificou nenhuma associação estatisticamente significativa entre estas duas variáveis ($p=0,2$)

Oito (53,3%) doentes não possuíam fatores de mau prognóstico, sendo que, nesses casos, apenas foi feita vigilância após resseção endoscópica, não tendo havido eventos adversos associados (figura 2).

Assim, surgiram ocorrências adversas em 28,6% (2 em 7) dos doentes que apresentavam fatores de mau prognóstico, não tendo havido eventos adversos naqueles que tinham um baixo risco de doença residual.

Nenhum dos pólipos apresentava má diferenciação histológica.

Um dos doentes faleceu por causa não relacionada com a patologia colorretal (3 anos após excisão).

Variável	Nº (%)
Idade	
50-59 anos	1 (6,7)
60-69 anos	4 (26,7)
70-79 anos	6 (40)
80-89 anos	4 (26,7)
Sexo	
Feminino	6 (40)
Masculino	9 (60)
Localização dos pólipos	
Cego	1 (6,7)
Sigmóide	13 (86,7)
Reto	1 (6,7)
Tamanho médio dos pólipos	
>20 mm	9 (60)
>25 mm	7 (46,7)
Morfologia	
Pediculado	13 (86,7)
Séssil	2 (13,3)
Técnica endoscópica	
Polipectomia com ansa diatérmica	12 (80)
Mucosectomia com ansa diatérmica	3 (20)
Tipo de resseção endoscópica	
Bloco	13 (86,7)
Fragmentado	2 (13,3)
Grau de diferenciação	
Bem diferenciado	10 (66,7)
Moderadamente diferenciado	5 (33,3)
Mal diferenciado	0 (0)
Invasão Linfovascular	
Presente	1 (6,7)
Ausente	14 (93,3)
Margem de resseção (remoção em bloco)	
>1mm	8 (61,5)
<1mm	3 (23,1)
Invasão da margem	1 (7,7)
Margens não avaliáveis	1 (7,7)
Abordagem terapêutica	
Vigilância	10 (66,7)

Resseção cirúrgica	5 (33,3)
Tumor na peça cirúrgica	
Presente	1 (20)
Ausente	4 (80)
Recidiva	
Presente	1 (6,7)
Ausente	14 (93,3)
Classificação de Haggitt (5 pólipos)	
Nível 1	1 (20)
Nível 2	1 (20)
Nível 3	1 (20)
Nível 4	2 (40)

Tabela 1 – Características sumarizadas dos doentes incluídos no estudo

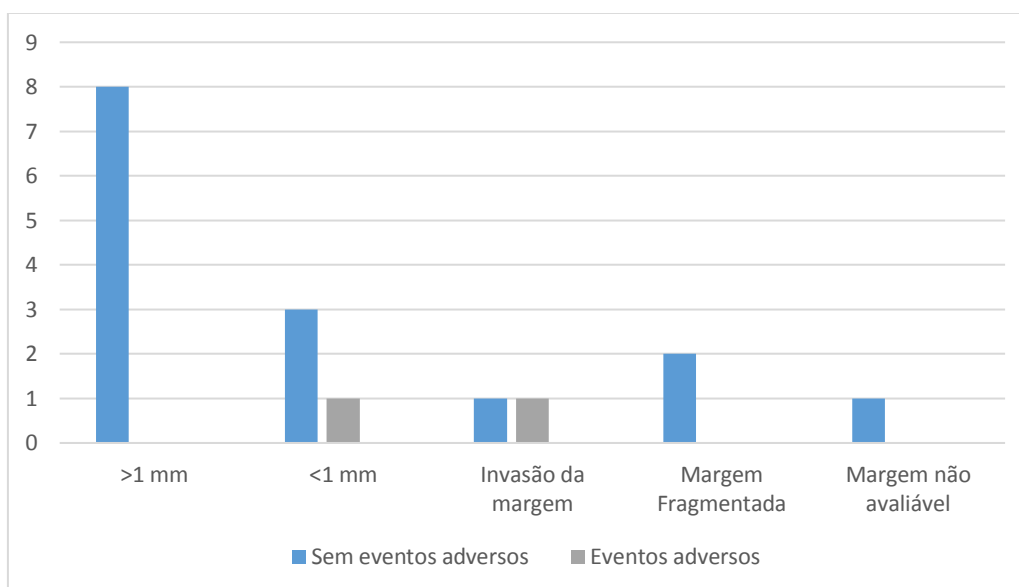


Gráfico 2 – Relação entre caraterísticas da margem de resseção e a ocorrência de eventos adversos

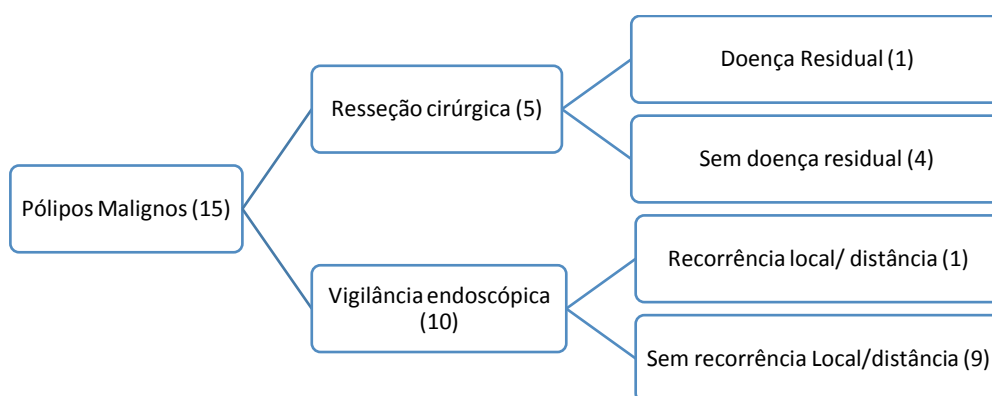


Figura 2 – Abordagem terapêutica e eventos adversos dos pólipos em estudo

Discussão

Os programas de rastreio do cancro colorretal permitem a deteção precoce da neoplasia, por vezes evidenciada sob a forma de pólipo maligno. Estes são, frequentemente, removidos por via endoscópica, sendo a intervenção cirúrgica posterior dependente da presença ou não de determinados fatores prognósticos. Vários estudos têm sido direcionados com o objetivo de determinar quais as variáveis que mais influenciam o prognóstico, de modo a que as orientações terapêuticas sejam cada vez mais precisas e adequadas.

Embora não haja nenhuma forma confiável de predizer alterações no momento da deteção e remoção endoscópica de um pólipo colorretal, existem determinadas características macroscópicas durante o exame colonoscópico que podem ajudar a inferir se se trata ou não de um pólipo maligno, nomeadamente o tamanho, localização e morfologia do pólipo.

O estudo europeu dirigido pelo grupo de Erlangen determinou que pólipos com mais de 25 mm apresentam um risco considerável de malignidade (42,7%), sendo este risco bastante elevado para dimensões superiores a 35 mm (75,8%). Nesse estudo, que incluiu 11188 doentes, nenhum pólipo com menos de 5 mm tinha características de malignidade⁸. O mesmo também se verificou no presente estudo, no qual nenhum pólipo maligno com menos de 5 mm foi detetado e 7 (46,7%) pólipos apresentavam tamanho superior a 25 mm.

Também Martinez *et al* avaliaram a importância do tamanho dos pólipos na inferência da malignidade dos mesmos, tendo considerado haver um risco elevado em pólipos superiores a 20 mm²⁰. O atual estudo é concordante com as conclusões de Martinez *et al*, já que 9 dos pólipos apresentavam dimensões superiores a 20 mm.

Relativamente à localização dos pólipos, vários estudos indicam que 76,6% dos pólipos malignos estão localizados no cólon esquerdo e reto^{6 8 21}, o que é corroborado pelo presente estudo, onde apenas 1 dos pólipos estava localizado no cólon proximal (encontrando-se 13 pólipos ao nível do cólon sigmóide).

Crítérios histológicos de alto risco estão mais frequentemente presentes em pólipos sésseis, comparativamente com pólipos pediculados. Contudo esta diferença prende-se essencialmente com a maior dificuldade na excisão em bloco de um pólipo sésstil, o que leva à ausência de critérios de segurança da margem, com necessidade de nova intervenção posterior. Assim, na ausência de critérios de mau prognóstico, a incidência de eventos adversos em pólipos sésseis não é significativamente superior

àquela observada nos pólipos pediculados^{5 22}. Tal aspeto também pode ser evidenciado no presente estudo, visto que um dos pólipos sésseis, que foi removido em bloco, não apresentou eventos adversos no período de seguimento, uma vez que não apresentava outros critérios de alto risco. Deste modo, a técnica e a adequação da ressecção são importantes na medida em que a completa remoção do pólipo em bloco vai permitir a total avaliação da peça pelo médico anatomopatologista, que pode assim determinar se existem ou não critérios preditores de eventos adversos.⁷

Existem alguns sinais clássicos que, ao exame endoscópico, podem predizer o risco de malignidade, nomeadamente a presença de (1) bordos irregulares, (2) ulceração, (3) pedículo do pólipo alargado, (4) bem como consistência dura. Contudo, estas características nem sempre estão presentes, não sendo usadas na estratificação de risco dos doentes com pólipos malignos.

Assim, estudos mais recentes têm considerado outras características endoscópicas que podem estar relacionadas com o risco de malignidade, nomeadamente as lesões de crescimento lateral (LST – *Lateral spreading tumour*). Estas lesões, que consistem em adenomas planos com mais de 10 mm de diâmetro e com extensão lateral e circunferencial superior à sua extensão vertical, são consideradas lesões pré-malignas²³, por vezes de difícil remoção endoscópica²⁴. Estas lesões podem ser classificadas em 4 tipos, de acordo com as características de superfície: (1) granular homogénea, (2) granular nodular mista (3) não-granular plana elevada e (4) não granular pseudo-deprimida. Destes 4 tipos, apenas as lesões classificadas como granular nodular mista e não-granular pseudo-deprimida apresentam um maior risco de ocorrerem em pólipos malignos, em 13,3% e 42,1% dos casos, respectivamente²⁵. Apesar da relação estabelecida entre a disseminação lateral do tumor e a presença de invasão da submucosa pela neoplasia, esta característica endoscópica não é especificada nos relatórios dos procedimentos de colonoscopia, pelo que esta variável não foi incluída no estudo.

Tendo por base a classificação de *Paris*, lesões colorretais não polipoides apresentam uma maior correlação com o desenvolvimento de carcinoma, em comparação com lesões polipoides, independentemente do tamanho²⁶.

Em relação aos critérios de mau prognóstico que implicam intervenção posterior à ressecção endoscópica, os estudos realizados diferem relativamente às variáveis que devem ser tidas como de alto risco. No presente estudo, foram considerados como critérios de alto risco a margem de ressecção inferior a 1 mm, excisão fragmentada do pólipo ou margens não avaliáveis, a presença de invasão linfovascular e a má

diferenciação histológica, à semelhança do que é considerado pelas atuais recomendações europeias para o diagnóstico de cancro colorretal ²⁴, bem como por outros estudos ^{7 22}.

Relativamente à margem de ressecção, esta é considerada um fator prognóstico com elevado impacto, de modo que a importância da necessidade de obtenção de uma margem livre de neoplasia é globalmente aceite e indicado pelos autores, que universalmente referem a importância da excisão não fragmentada e de toda a peça tumoral. Verifica-se, no entanto, que a avaliação da margem tumoral nem sempre é facilitada para o anatomopatologista, visto que os artefactos originados pela ressecção do pólipos por diatermia por vezes dificultam a adequada avaliação da presença ou não de carcinoma na margem de excisão. Esta dificuldade é mais comum quando se tratam de pólipos sésseis, por vezes removidos de modo fragmentado ⁷.

Ainda que o envolvimento da margem pelo tumor seja de um modo geral considerado indicação para uma nova intervenção, de modo a serem obtidas margens com um maior grau de segurança, não há consenso sobre qual a margem livre de tumor mais adequada. Seitz *et al* consideraram que uma margem de segurança inferior a 2 mm ou a excisão fragmentada do pólipos seriam indicação para a intervenção cirúrgica subsequente ²⁷.

No entanto, de acordo com as atuais recomendações europeias, uma margem de ressecção inferior a 1 mm é considerada como uma margem envolvida, com indicação para nova intervenção. Tal é corroborado por estudos desenvolvidos por Cooper *et al* ²⁸, pela *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* ⁷. Perante uma margem envolvida pelo tumor, as recomendações europeias abordam, ainda, a importância da especificação do local de envolvimento, visto que um envolvimento basal será indicação para intervenção cirúrgica posterior, enquanto um envolvimento lateral pode ser localmente abordado, com alargamento da margem de ressecção²⁴. Contudo, no presente estudo, perante a presença de invasão da margem de ressecção, posteriormente realizou-se, em todos os casos, intervenções cirúrgicas, em detrimento de nova abordagem local de alargamento da margem, o que demonstra que, possivelmente, todas as lesões tinham envolvimento da margem basal.

Um estudo mais recente, desenvolvido pelo *The Scottish Surgical Research Group*, examinou 485 doentes, durante 13 anos, tendo concluído que aqueles doentes onde a excisão do pólipos tinha sido completa tinham um risco de doença residual inferior a 10%, enquanto aqueles com envolvimento da margem ou cuja margem não poderia ser avaliada, apresentavam um risco de doença residual superior a 30%. De acordo com este

grupo de investigação, uma margem de ressecção tão pequena como 0.1 mm é tida como segura e suficiente ¹⁴, o que é comprovado por estudos de Brown *et al* ²¹ e do *Northern Colorectal Cancer Audit Group* ²⁹.

No que toca à relação entre o envolvimento da margem de ressecção e a ocorrência de eventos adversos, verificou-se, em estudos recentes, que o único evento adverso associado à excisão incompleta do tumor é a doença residual na parede colorretal ^{14 21}, apesar de estudos anteriores concluírem que o envolvimento da margem está associado a um aumento do risco de doença residual na parede colorretal e a nível ganglionar regional ⁷.

A invasão linfovascular é também considerada por alguns autores como sendo um critério de alto risco ^{7 22}, sendo referida nas recomendações europeias relativas ao diagnóstico de cancro colorretal como um fator de prognóstico adverso ²⁴. A invasão linfovascular está associada a um aumento do risco de invasão ganglionar, embora a ocorrência isolada deste critério de alto risco seja incomum ^{7 22}. Um estudo desenvolvido recentemente pelo *The Scottish Surgical Research Group*, que analisou como possíveis critérios de alto risco a margem de ressecção, o grau de diferenciação e a presença de invasão linfovascular, acrescenta ainda que a invasão linfovascular é o único critério associado a um aumento do risco de metastização ganglionar. Tal foi também evidenciado por Hassan *et al*, após revisão sistemática de 31 pequenos estudos ²².

Contudo, a associação entre a presença de invasão linfovascular e a ocorrência de envolvimento ganglionar não é universalmente aceite, tal como é evidenciado por estudos desenvolvidos por Brown *et al*, que concluíram que esta associação não apresentava significância estatística ²¹.

A má diferenciação histológica é também considerada, em muitos estudos ^{22 21 27} como sendo um fator de mau prognóstico, ainda que seja um achado relativamente incomum, aparecendo em apenas 7,2% ou 18,1% dos casos, dependendo das séries, e frequentemente associado a outros fatores de risco para doença residual ^{7 22 21}. Ainda que haja estudos que não estabelecem a correlação entre a má diferenciação histológica e o desenvolvimento de eventos adversos ¹⁴, outros evidenciaram que a diferenciação histológica pobre é um dos principais determinantes do envolvimento ganglionar metastático ²¹, estando associada a um aumento da mortalidade, quando presente ²².

A profundidade da invasão do tumor na parede do cólon é também considerada em alguns estudos como sendo um fator preditor de eventos adversos ⁷. Contudo, neste estudo apenas foi possível a sua avaliação, através do sistema de *Haggitt*, em 5 pólipos,

dado que esta informação não é incluída por rotina nos relatórios de anatomia-patológica do CHUP.

A presença de carcinoma num pólipo séssil é considerado como o nível 4 da classificação de *Haggitt*, no entanto, esta classificação não pode ser utilizada em lesões não pediculadas ¹⁹. Assim, o sistema de classificação de *Kikuchi*, que se baseia na invasão vertical do carcinoma ao nível da submucosa, permite a categorização dos pólipos sésseis malignos em 3 níveis: no nível sm1 o tumor invade o terço superior da submucosa, no sm2 invade o terço médio e no nível sm3 envolve o terço inferior da submucosa. Esta classificação não pode ser aplicada na ausência da *muscularis propria* ³⁰.

Estudos indicam que a profundidade de invasão está associada a um maior risco de metastização ganglionar, nomeadamente os níveis 4 de *Haggitt* e sm3 de *Kikuchi* ^{7 24}. Tal é corroborado por um estudo recente de Brown *et al*, que também inclui o nível 3 de *Haggitt* e o nível sm2 de *Kikuchi* como possíveis preditores de invasão ganglionar ²¹.

A aplicação dos sistemas de classificação previamente mencionados pode ser difícil na prática clínica, especialmente nas lesões fragmentadas ou naquelas onde a orientação dos tecidos não é adequada.

No presente estudo, embora não se tenha obtido nenhuma associação estatisticamente significativa, verificou-se que um dos eventos adversos ocorreu quando se verificou envolvimento da margem de ressecção, o que vai de encontro às recomendações da maioria dos autores relativas à importância da obtenção de margens de ressecção livres de tumor, dado que consideram que a invasão da margem é um critério de alto risco para a ocorrência de eventos adversos. Adicionalmente, o espécime pontuava 4 pontos na classificação de *Haggitt*, o que também pode ser considerado, de acordo com alguns estudos, como um fator preditor de eventos adversos. Neste estudo, este foi o único doente onde os eventos adversos foram relatados na intervenção cirúrgica realizada imediatamente após a ressecção endoscópica. Dado que a doença residual estava presente a nível ganglionar e na parede do cólon, podemos inferir, de acordo com os estudos desenvolvidos neste âmbito, que a doença residual na parede do cólon deve-se ao facto de a margem de excisão se encontrar envolvida pela neoplasia, enquanto o envolvimento ganglionar poderia estar relacionado apenas com o envolvimento da margem ou também com a elevada pontuação na classificação de *Haggitt*, dado que, em algumas séries, esta se encontra associada a um maior risco de envolvimento ganglionar.

Contudo, também se verificou que eventos adversos ocorreram num doente cujo espécime excisado apresentava uma margem de ressecção inferior a 1 mm, o que é concordante com as recomendações europeias atuais que referem que uma margem de ressecção inferior a 1 mm é considerada como uma margem envolvida, com indicação para intervenção posterior. No entanto, a classificação de *Haggitt* do espécime era de 4 pontos. Assim, e tendo em conta que a recorrência tumoral ocorreu após 19 meses de follow-up, não se pode inferir se a recorrência foi decorrente do facto de a margem de ressecção ser inferior a 1 mm ou se ocorreu devido à elevada pontuação no *score* de *Haggitt*. Contudo, estes dados estão em consonância com um estudo desenvolvido no norte de Inglaterra, onde se concluiu que uma margem de ressecção livre de tumor e superior a 0 mm era suficiente para a evicção da cirurgia, exceto em casos de lesões localmente avançadas (*Kikuchi* 3/*Haggitt* 4), que apresentavam um risco mais elevado de doença residual ao nível ganglionar e na parede do cólon ²⁹.

Assim, e na incerteza de se um dos eventos adversos que ocorreu neste estudo foi ou não devido aos 4 pontos obtidos na classificação de *Haggitt*, parece adequado que esta classificação seja mais frequentemente incluída na rotina de avaliação dos pólipos malignos do Centro Hospitalar do Porto, já que pode ser um importante preditor de recorrência tumoral.

No período em que decorreu este estudo, no CHUP, apenas foi detetado um pólipo maligno com evidência de invasão linfovascular, que foi sujeito a ressecção cirúrgica pós polipectomia endoscópica, não se tendo observado qualquer evento adverso. Dado que apenas um pólipo com este fator de risco foi identificado, não é possível a extrapolação e comparação deste dado com outros estudos.

Os pólipos malignos mal diferenciados são raros, tal como já abordado anteriormente, de modo que, em estudos pequenos, como este apresentado, estas lesões não são encontradas, tendo sido os pólipos malignos relatados neste estudo considerados como bem ou moderadamente diferenciados.

Outros possíveis critérios têm sido abordados, de modo inconsistente e discordante, em vários estudos como possíveis preditores de invasão ganglionar, nomeadamente a avaliação quantitativa de invasão da submucosa, *tumour budding* e padrão cribriforme.

Ueno *et al* propuseram uma avaliação quantitativa em micrómetros da profundidade e da largura de invasão da submucosa, considerando que na presença de uma profundidade superior a 2000 µm ou de uma largura tumoral superior a 4000 µm, o risco de invasão ganglionar é de 17,1% e 18,2%, respectivamente ³¹. No entanto, estes métodos de

medição são aplicados em peças removidas por disseção da submucosa, técnica endoscópica que não é utilizada ao nível do cólon no CHUP. Assim, tal como ocorre em muitos outros centros, também no CHUP não podem ser aplicados estes critérios de Ueno *et al*, que, por isso, não apresentam um papel de relevo na tomada de decisão relativa à abordagem dos pólipos malignos ¹⁴.

Tumour budding define-se pela presença de uma célula desdiferenciada ou de um conjunto de até 5 células localizadas na frente invasora do tumor. Este fator é indicativo de biologia tumoral agressiva, estando associado ao desenvolvimento de ocorrências adversas a nível ganglionar ³².

O padrão cribriforme caracteriza-se pela presença de formações ovalóides ou arredondadas com aspeto perfurado, contendo pontes entre células tumorais e frequentemente necrose central tipo comedo. Este padrão está associado, em alguns estudos, ao risco aumentado de metastização ganglionar ²¹.

No estudo apresentado, no que toca à abordagem diagnóstica pós polipectomia endoscópica, foi realizada posterior vigilância endoscópica naqueles pólipos malignos considerados como de baixo risco, enquanto aqueles de alto risco foram submetidos a intervenção cirúrgica, o que é concordante com as recomendações de vários estudos ^{7 24}. No entanto, a discussão atual centra-se no facto de muitos dos doentes intervencionados não apresentarem doença residual, já que, independentemente do tratamento aplicado, apenas 6% dos doentes desenvolve recorrência tumoral, sendo a mortalidade associada a esta patologia inferior a 2% ¹⁴. Tal também é evidenciado no estudo apresentado, onde dos 5 doentes intervencionados cirurgicamente pós resseção endoscópica, apenas 1 apresentava doença residual, sendo que, em todos os que foram sujeitos a resseção segmentar, as características da margem de resseção eram potencialmente adversas. Assim, perante o risco aparente de sobretratamento, Richards *et al* propuseram um novo algoritmo de tratamento, subdividindo os doentes em três grupos de risco: (1) os doentes com excisão completa (definida como margem > 0,1 mm) e ausência de invasão linfovascular são considerados como de baixo risco (5% de probabilidade de eventos adversos), não necessitando de nova intervenção pós-resseção endoscópica; (2) aqueles com excisão completa do pólipo mas com invasão linfovascular são classificados como de risco intermédio (em 10% há ocorrências adversas) e devem ser considerados para resseção segmentar; (3) os que se apresentam na categoria de alto risco são aqueles doentes cuja excisão foi incompleta ou que apresentam margens não avaliáveis, pelo que, dado o risco de 24% de eventos adversos, têm indicação para resseção segmentar ¹⁴.

O follow-up endoscópico nestes doentes tem como objetivo a deteção de recorrência no local tratado, o tratamento de tumores metácrónos, bem como a deteção e remoção de adenomas em estadio avançado, para assim se diminuir o risco de cancro colorretal. As recomendações da Sociedade Britânica de Gastrenterologia referem que, embora a vigilância endoscópica não melhore a sobrevida, este seguimento permite a deteção de tumores potencialmente tratáveis devendo, por isso, ser realizado 5 anos após a resseção segmentar, e, posteriormente, a cada 5 anos até que o benefício compense a morbilidade. Para aqueles doentes que apenas foram sujeitos a remoção endoscópica dos pólipos, caso hajam dúvidas sobre a completa excisão dos mesmos, uma nova colonoscopia deve ser realizado ao fim de 3 meses, com biópsia e tatuagem do local da lesão, sendo o procedimento diagnóstico repetido ao fim de 6 meses. Caso o local da antiga lesão se apresente sem lesão atual, o doente é reencaminhado para o programa de vigilância de adenomas colorretais, que é realizado tendo por base o número e o tamanho dos mesmos ³³. De acordo com as recomendações americanas, as evidências que ajudam a suportar o período de tempo mais adequado para seguimento destas lesões são escassas e largamente baseadas nas recomendações de vigilância aplicadas aos adenomas de alto risco. Estas indicações referem que a vigilância colonoscópica deve ser iniciada 1 ano após a resseção, e repetida após 3 e 5 anos. Após estes três principais momentos de *follow-up*, o seguimento prossegue com vigilâncias a cada 5 anos ³⁴.

No estudo apresentado, os períodos de follow-up foram bastantes díspares. Relativamente ao único doente em que a recorrência ocorreu durante o follow-up, esta foi detetada apenas 19 meses após a excisão do pólipo maligno, aquando da primeira vigilância endoscópica. Assim, uma vez que após este período de seguimento o doente já apresentava invasão ganglionar acrescida ao envolvimento da parede do cólon, tal demonstra que as recorrências parecem ocorrer precocemente na evolução da doença, parecendo, por isso, adequadas as indicações americanas para início da vigilância 1 ano após o diagnóstico dos pólipos malignos, permitindo assim um diagnóstico atempado de eventuais recidivas.

Dado que a terapêutica endoscópica atualmente disponível é frequentemente suficiente para a abordagem destes doentes que, desse modo, não necessitam de ser sujeitos a intervenções cirúrgicas desnecessárias, torna-se importante que cada vez mais se institua uma política de remoção completa e não fragmentada do pólipo, sempre que possível. Relativamente à excisão endoscópica dos pólipos sésseis ao nível do cólon, a mucosectomia permite a remoção em bloco dessas lesões sem risco acrescido de complicações, quando estas apresentam dimensões inferiores a 2 cm. Contudo, pólipos

de dimensões superiores apresentam um risco aumentado de complicações, nomeadamente de hemorragia (11,3 %) e perfuração (1,3%), quando é tentada a remoção em bloco, frequentemente não conseguida ^{13 35 36}. A remoção fragmentada das lesões com maiores dimensões diminui a qualidade dos achados histopatológicos, dado que não é possível a avaliação exata das margens de ressecção. Assim, e dada a importância da remoção em bloco, este risco elevado de complicações pode ser ultrapassado com o uso de outras técnicas endoscópicas, nomeadamente a disseção endoscópica da submucosa que, no entanto, não é realizada no cólon no CHUP. Este procedimento tem como principal indicação a remoção de lesões confinadas à mucosa ou submucosa superficial, com dimensões superiores a 20 mm. A disseção da submucosa está associada a menores taxas de recorrência, uma vez que permite a remoção em bloco em 96% dos casos, em detrimento da mucosectomia, que apenas permite a remoção em bloco em 16-48% dos casos, nas lesões com mais de 20 mm ^{16 37 38}. Esta técnica pode ser ainda recomendada em lesões que apresentam morfologia deprimida e um padrão de superfície irregular ou não granular, o que sugere que haja extensão da lesão à submucosa ³⁷. A mucosectomia *underwater* é também uma técnica alternativa, que permite a ressecção em bloco de 55% das lesões com dimensões entre 20-40 mm ³⁹.

Ao nível do reto, a mucosectomia pode também não permitir a remoção em bloco de lesões com dimensões superiores a 25 mm ¹⁶. Caso a lesão se encontre localizada ao reto distal, esta pode ser removida por excisão transanal. No entanto, a microcirurgia endoscópica transanal permite a ressecção de tumores retais em estadio precoce com maior acessibilidade e precisão, comparativamente à excisão endoscópica tradicional. Esta microcirurgia permite que a lesão seja removida com margem de 1 cm, em qualquer altura e posição do reto ⁷.

Tal permitirá um estudo anatomo-patológico mais rigoroso, o que impedirá que ressecções segmentares sejam realizadas, na ausência de outros fatores de prognóstico adversos, apenas devido à fragmentação do pólipo excisado. Para além disso, também é essencial incentivar à sistemática tatuagem dos locais intervencionados, facilitando assim o seguimento do local onde se encontravam as lesões inicialmente.

Para o avanço científico, é também crucial o adequado preenchimento dos documentos médicos, que devem ser uniformes e preencher critérios universalmente aceites pela instituição, facilitando assim a comunicação entre os profissionais, bem como o trabalho investigacional.

A principal limitação deste estudo, aliada à sua natureza retrospectiva, prende-se com o número reduzido de doentes estudados, o que impossibilitou o estabelecimento de

associações estatisticamente significativas entre as variáveis estudadas, ainda que uma grande parte dos estudos desenvolvidos neste âmbito também apresente um número reduzido de doentes. Uma das causas que levaram a este reduzido tamanho da amostra foi a impossibilidade da inclusão de alguns doentes devido inexistência de dados relativos aos fatores de mau prognóstico em estudo. O aumento do período de tempo do estudo, para assim aumentar o número de doentes incluídos no mesmo, não foi possível devido à inadequada informatização dos dados clínicos antes de 2010 e ao curto período de *follow-up* que seria obtido caso o estudo fosse prolongado além de 2013.

Ainda que limitado pelo reduzido tamanho da amostra, comparando os resultados obtidos neste estudo com aqueles de outras investigações recentes, foi possível comprovar que a margem de ressecção inadequada é um dos fatores mais frequentemente associado ao desenvolvimento de ocorrências adversas, pelo que, tal como mencionado anteriormente, esforços no sentido da remoção completa do pólipo com margens de ressecção adequadas devem ser feitos, de modo a que o número de pólipos com critérios de alto risco seja, assim, reduzido.

Os programas de rastreio do cancro colorretal são uma prática cada vez mais organizada e entrosada na prática médica atual. Estes programas permitem a deteção de lesões em fases precoces, permitindo que alguns dos pólipos malignos detetados sejam curados apenas com ressecção endoscópica. Tendo em conta que o sobretratamento parece ser um problema associado à abordagem deste tipo de lesões, torna-se crucial o desenvolvimento de mais estudos neste âmbito, com um maior número de doentes, de modo a que as orientações terapêuticas vigentes sejam recorrentemente atualizadas com o objetivo de permitir uma terapêutica mais dirigida e, idealmente, associada ao mínimo desconforto para o doente.

Bibliografia

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210.
2. Ministério da Saúde - Direção-Geral de Saúde. Doenças Oncológicas em números – 2014. *Programa Nac para as Doenças Oncológicas*. 2014;11,41-48. doi:ISSN: 2183-0746.
3. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Prevention of colorectal cancer by Colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med*. 1993.
4. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol*. 2010;16(25):3103-3111. doi:10.3748/wjg.v16.i25.3103.
5. Monsanto P et al. SERÁ A RESSECÇÃO ENDOSCÓPICA UMA TERAPÊUTICA VÁLIDA PARA OS PÓLIPOS MALIGNOS COLO-RECTAIS ? *Rev Port Coloproctol*. 2009;6-13.
6. Logan RFA, Patnick J, Nickerson C, et al. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. 2012;1439-1446. doi:10.1136/gutjnl-2011-300843.
7. Williams JG, Pullan RD, Hill J, et al. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Color Dis*. 2013;15:1-38. doi:10.1111/codi.12262.
8. Nusko G, Mansmann U, Partzsch U A-H, A, Groitl H, Wittekind C et al. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy*. 1997;626-631.
9. Nusko G, Mansmann U, Altendorf-Hofmann A, Groitl H, Wittekind C, Hahn EG. Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by size and site. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(5):267-271. doi:10.1007/s003840050103.
10. Williams CB, Whiteway JE JJ. Practical aspects of endoscopic management of malignant polyps. *Endoscopy*. 1987;19:31–7.
11. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy*. 1993;25:455–61.
12. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. 1996;44(1):0-6.

13. Ribeiro MS, Wallace MB, Wallace MB. Endoscopic Treatment of Early Cancer of the Colon. 2015;11(7):445-452.
14. Richards CH, Ventham NT, Mansouri D, et al. An evidence-based treatment algorithm for colorectal polyp cancers : results from the Scottish Screen-detected Polyp Cancer Study (SSPoCS). 2016:1-8. doi:10.1136/gutjnl-2016-312201.
15. Levic K, Kjær M, Bulut O, Jess P, Bisgaard T. Watchful waiting versus colorectal resection after polypectomy for malignant colorectal polyps. 2015;(January):1-5.
16. Ferlitsch M, Moss A, Assan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline Authors European Society of Gastrointestinal Endoscopy. *Endoscopy*. 2017;49.
17. Chiu H, Chang C, Chen C, et al. A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. *Gut*. 2007:373-379. doi:10.1136/gut.2006.099614.
18. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract. *Endoscopy*. 2005:570-578. doi:10.1055/s.
19. HAGGITT R, GLOTZBACH RE, WRUBLE EESLD. Prognostic Factors in Colorectal Carcinomas Arising in Adenomas : Implications for Lesions Removed bY Endoscopic Polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89(2):328-336. doi:10.1016/0016-5085(85)90333-6.
20. MARTINEZ ME, BARON JA, LIEBERMAN DA, et al. A Pooled Analysis of Advanced Colorectal Neoplasia Diagnoses After. *YGAST*. 2009;136(3):832-841. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.007.
21. Brown IS, Bettington ML, Bettington A, Miller G, Rosty C. Adverse histological features in malignant colorectal polyps : a contemporary series of 239 cases. 2016:292-299. doi:10.1136/jclinpath-2015-203203.
22. Hassan C, Zullo A, Risio M, Rossini FP, Morini S. Histologic Risk Factors and Clinical Outcome in Colorectal Malignant Polyp : A Pooled-Data Analysis. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1588-1596. doi:10.1007/s10350-005-0063-3.
23. Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, et al. resection of laterally spreading tumours in the. 2006;(December 2003):1592-1597. doi:10.1136/gut.2005.087452.
24. Quirke P, Risio M, Lambert R, Karsa L Von, Vieth M. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis — European recommendations. 2011:1-19.

- doi:10.1007/s00428-010-0977-6.
25. Zhao X, Zhan Q, Xiang L, et al. Clinicopathological Characteristics of Laterally Spreading Colorectal Tumor. 2014;9(4). doi:10.1371/journal.pone.0094552.
 26. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse R V, Park W. Prevalence of Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms in Asymptomatic and Symptomatic Adults. 2015;299(9):1027-1035.
 27. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is Endoscopic Polypectomy an Adequate Therapy for Malignant Colorectal Adenomas ? Presentation of 114 Patients and Review of the Literature. 2004;47:1789-1797. doi:10.1007/s10350-004-0680-2.
 28. Cooper H. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am J Surg Pathol*. 1983;7:613-623.
 29. Gill MD, Rutter MD, Holtham SJ. Management and short-term outcome of malignant colorectal polyps in the north of England 1. *Color Dis*. 2012;169-176. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03130.x.
 30. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of Early Invasive Colorectal Cancer. Risk of Recurrence and Clinical Guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:1286-1295.
 31. UENO H, MOCHIZUKI H, HASHIGUCHI Y, et al. Risk Factors for an Adverse Outcome in Early Invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:385-394. doi:10.1053/S0016-5085(04)00717-6.
 32. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer — ready for diagnostic practice? *Hum Pathol*. 2016;47(1):4-19. doi:10.1016/j.humpath.2015.08.007.
 33. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59:666-689. doi:10.1136/gut.2009.179804.
 34. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterol Am J Gastroenterol Gastrointest Endosc*. 2016;83(3):489-498.e10. doi:10.1016/j.gie.2016.01.020.
 35. Moss A, Bourke MJ, Williams SJ, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1909-1918. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.062.

36. Burgess NG, Metz AJ, Williams SJ, et al. Risk Factors for Intraprocedural and Clinically Significant Delayed Bleeding After Wide-field Endoscopic Mucosal Resection of Large Colonic Lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(4):651-661.e3. doi:10.1016/j.cgh.2013.09.049.
37. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:829-854.
38. Repici A, Pellicano MDR, Strangio MDG, Danese S, Fagoonee MDS, Malesci PDA. Endoscopic Mucosal Resection for Early Colorectal Neoplasia: Pathologic Basis, Procedures, and Outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1502-1515. doi:10.1007/DCR.0b013e3181a74d9b.
39. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, Bhat Y, Kane S. “ Underwater ” EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc*. 2012;75(5):1086-1091. doi:10.1016/j.gie.2011.12.022.